

## 学位論文抄録

Simultaneous Increase in Multiple Proinflammatory Cytokines in the Aqueous Humor in  
Neovascular Glaucoma With and Without Intravitreal Bevacizumab Injection  
(血管新生緑内障の房水中における炎症性サイトカイン群の濃度上昇とベバシズマ  
ブ硝子体注入の影響)

大平 さおり

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻眼科学

指導教員

谷原 秀信 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻眼科学

## Abstract of the Thesis

**Background and Purpose:** The aqueous levels of various inflammatory cytokines were elevated in eyes with neovascular glaucoma and the cytokines are believed to play important roles in the pathology of glaucoma. Furthermore, The abundant cytokines and growth factors in the aqueous humor may contribute to aberrant wound-healing activity in glaucomatous eyes after filtration surgeries, and thereby decrease the surgical success rate. The aim of this study is to investigate aqueous humor proinflammatory cytokine levels of patients with neovascular glaucoma (NVG), and to analyze the effects of background factors in the expression of these molecules.

**Methods:** This cross-sectional study enrolled 137 participants who were grouped into (1) primary open-angle glaucoma (POAG; n = 36) patients, (2) NVG patients (NVG; n = 33), and (3) cataract surgery patients as a comparative group (CG; n = 68). Aqueous humor samples were collected from the anterior chamber at the start of surgery, deposited in CryoTubes, registered, and stored at -80°C until processing. Multiplex microparticle-based immunodetection was performed by using xMAP and the Human Cytokine/Chemokine Panel I. Bevacizumab was injected into the vitreous cavity 1 to 2 days before surgery in 22 NVG patients (IVB group), whereas 11 NVG patients received no anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy 3 months preoperatively (N group). The Wilcoxon rank sum test or Fisher's exact test for two variables and the Tukey-Kramer honestly significant difference test for multiple variables were used to compare the cytokine levels.

**Results:** The NVG patients had higher levels of interleukin (IL)-6, IL-8, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and platelet-derived growth factor (PDGF)-AA compared to both the CG and POAG groups. The levels of IL-6, IL-8, MCP-1, and PDGF-AB/BB were higher in the IVB group than the N group, whereas the VEGF level was significantly lower in the IVB group ( $P < 0.01$ ).

**Conclusions:** Intravitreal bevacizumab injection decreased VEGF levels, but not those of the other cytokines.

## 学位論文抄録

[ 目的 ] 房水にはサイトカインや増殖因子といった多くの生理活性因子がふくまれており、これらの生理活性因子は緑内障の病態生理に重要な役割を果たしていると考えられる。血管新生緑内障では房水中の様々なサイトカインが上昇しており、血管新生緑内障眼は開放隅角緑内障眼と比較して濾過手術の成績が不良である。房水中の大量のサイトカインや成長因子は緑内障眼において濾過手術後の異常な創傷治癒をおこし、手術の成功率を下げる可能性がある。血管新生緑内障患者の房水中の炎症性サイトカイン濃度を研究し、背景因子の関与の検討を目的とした。

[ 方法 ] 対象は 137 人で、内訳は(1)開放隅角緑内障患者 36 人(POAG)、(2)血管新生緑内障患者 33 人(NVG)、(3)比較として白内障手術患者 68 人(CG)。前房水のサンプルは手術開始時に前房から採取し、クライオチューブに入れて処理するまで-80 度で保管した。房水中のサイトカインは IL-6、IL-8、MCP-1、TNF- $\alpha$ 、PDGF-AA、PDGF-AB/BB、VEGF の濃度を xMAP と the Human Cytokine/Chemokine Panel I を利用して測定した。背景因子として性別、年齢、術前眼圧、緑内障点眼数、緑内障治療期間、白内障手術既往歴、硝子体手術既往歴の有無の関与を検討した。また、血管新生緑内障患者 33 人をベバシズマブ硝子体注入の施行の有無で 2 つのグループに分けた。1 つは手術の 1~2 日前にベバシズマブ硝子体注入された 22 人(IVB グループ)、もう一方は、手術前 3 か月間に抗 VEGF 治療を受けていない 11 人(N グループ)。IVB グループと N グループで性別、年齢、術前眼圧、緑内障点眼数、緑内障治療期間、ルベオーシスの有無、白内障手術既往歴、硝子体手術既往歴の影響を検討した。また、ベバシズマブ硝子体注入のサイトカイン濃度への影響検討のため家兎の右眼にベバシズマブ、比較のため左眼に PBS 注入して 48 時間後に房水採取し、サイトカイン濃度を測定した。NVG の vitro モデルとしてヒトの虹彩色素細胞を低酸素状態で培養し、抗 VEGF 抗体を添加した時のサイトカイン濃度を測定した。

サイトカイン濃度を比較するのに、2変量解析には Wilcoxon rank sum test や Fisher's exact test、多変量解析に Tukey-Kramer honestly significant difference test を使用した。

[ 結果 ] NVG では CG、POAG と比較して IL-6、IL-8、MCP-1、TNF- $\alpha$ 、PDGF-AA の濃度が高かった。IVB グループでは N グループと比較して IL-6(3.5 vs 1.2 ng/ml)、IL-8(0.5 vs 0.1 ng/ml)、MCP-1(5.0 vs 3.1 ng/ml)、PDGF-AB/BB(6.1 vs 3.9 pg/ml)の濃度が高かった。VEGF(0.01 vs 1.7 ng/ml)の濃度は IVB グループで明らかに低かった。背景因子の関与として、IVB グループはルベオーシスを認める症例が多く、緑内障治療期間が短かった。ルベオーシスがあると IL-6、IL-8、MCP-1、VEGF の濃度が高かった。血管新生緑内障眼において、手術既往の有無ではサイトカイン濃度に有意な影響はなかった。家兎眼ではベバシズマブ硝子体注入で MCP-1 の濃度が高かった。低酸素状態では IL-8 と MCP-1 の濃度が上昇していたが抗 VEGF 抗体はサイトカインの上昇には影響していなかった。

[ 考察 ] 血管新生緑内障の術後成績不良例は房水中のサイトカインや増殖因子の上昇によって引き起こされている可能性がある。

[ 結論 ] 血管新生緑内障では房水中の様々な炎症性サイトカインが上昇していた。血管新生緑内障において IVB は VEGF を減少させるがほかのサイトカインは減少させない。